

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号  
特開2002-85549  
(P2002-85549A)

(43) 公開日 平成14年3月26日 (2002.3.26)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テームコード* (参考)
A 6 1 L 31/00		A 6 1 L 31/00	P 4 C 0 6 0
A 6 1 B 17/00	3 2 0	A 6 1 B 17/00	3 2 0 4 C 0 8 1
A 6 1 K 31/353		A 6 1 K 31/353	4 C 0 8 6
A 6 1 M 29/02		A 6 1 M 29/02	
A 6 1 P 9/00		A 6 1 P 9/00	
審査請求 未請求 請求項の数 5 O L (全 6 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願2000-282179 (P2000-282179)

(22) 出願日 平成12年9月18日 (2000.9.18)

(71) 出願人 000109543

テルモ株式会社

東京都渋谷区幡ヶ谷2丁目44番1号

(72) 発明者 齋藤 昇

神奈川県足柄上郡中井町井ノ口1500番地

テルモ株式会社内

(72) 発明者 佐藤 秀樹

神奈川県足柄上郡中井町井ノ口1500番地

テルモ株式会社内

(72) 発明者 上谷 利治

神奈川県足柄上郡中井町井ノ口1500番地

テルモ株式会社内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 血管内治療用材料および血管内治療用器具

(57) 【要約】

【課題】 効率的かつ確実に血管平滑筋細胞の増殖を抑止することによって、PTCA後の再狭窄を効率的に防止することができる血管内治療用材料、およびそれを用いた血管内治療用器具を提供する。

【解決手段】 カテキン類を含有する生分解性材料から構成されている血管内治療用材料、および、前記血管内治療用材料と、前記血管内治療用材料を保持する保持体とを備える血管内治療用器具。

【特許請求の範囲】

【請求項1】カテキン類を含有する生分解性材料から構成されていることを特徴とする血管内治療用材料。

【請求項2】前記カテキン類が、エビガロカテキンガレートであることを特徴とする請求項1に記載の血管内治療用材料。

【請求項3】前記生分解性材料が、ポリ乳酸であることを特徴とする請求項1ないし2に記載の血管内治療用材料。

【請求項4】請求項1～3のいずれかに記載の血管内治療用材料と、前記血管内治療用材料を保持する保持体とを備えていることを特徴とする血管内治療用器具。

【請求項5】前記保持体が、ステントであることを特徴とする請求項4に記載の血管内治療用器具。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、経皮的冠動脈形成術後の再狭窄を抑止するための血管内治療用材料およびそれを用いた血管内治療用器具に関する。

【0002】

【従来の技術】近年、狭心症等の心臓疾患の治療のために、経皮的冠動脈形成術(PTCA)が行われているが、この治療法は術後に30～50%の頻度で再狭窄が生じ、これが最大の問題点となっていた。これに対して、金属性のメッシュ構造からなるステントを病変に埋め込むことによって再狭窄率を低下させることに成功したが(Fishman DL., et al., N. Engl. J. Med., 331, 496-501(1994))、ステント導入後も、20%前後の病変で再狭窄が認められ、再狭窄の問題は依然として解決していない。

【0003】再狭窄のメカニズムについては、以前から、新生内膜の過形成による内膜肥厚が原因であるとする説が一般的であったが、近年、内膜肥厚と共に血管全体が収縮して血管内腔が狭小化するという血管リモデリング説も注目されている(Gibbons GH., et al., N. Engl. J. Med., 330, 1431-1438(1994)等)。いずれの説においても、再狭窄に至る過程で血管中膜の平滑筋細胞が収縮型から合成型への脱分化を起し、内膜に遊走して増殖し、細胞マトリックスを多量に合成することによって内膜肥厚が起こるとの点に関しては一致している。そのため、血管中膜の平滑筋細胞の脱分化および増殖を抑制して、再狭窄を抑止しようとする方法が現在までに種々検討されてきた。

【0004】その一つとして、血栓形成を阻害するヘパリンおよび抗血小板薬(例えば、アスピリン、チクロピジン)の投与やステントへのコーティング等により、壁在性血栓の形成を抑制して、血栓中の血小板から放出される平滑筋細胞の増殖因子であるplatelet-derived

growth factor(PDGF)を抑止しようとする試みがなされた(Hardhammar PA., et al., Circulation, 93, 423-430(1996)等)。

【0005】また、血小板や白血球・マクロファージおよび平滑筋細胞等の細胞間または細胞外マトリックスとの接着を、細胞の接着分子の一つであるインテグリンに対して競合阻害的に働くペプチド(例えば、アルギニン-グリシン-アスパラギン酸(RGD)、チロシン-イソロイシン-グリシン-セリン-アルギニン(YIGSR))を投与、もしくはステントに保持させることによって阻害し、PDGFやtransforming growth factor(TGF)等のサイトカインの産生を抑制することによって平滑筋細胞の増殖を抑制する試みもあった(Matsumoto H., et al., Circulation, 90, 2203-2206(1994)等)。

【0006】しかし、現在では、いずれの手段も再狭窄に対して有効ではないと考えられている(Franklin SM., et al., Coronary Artery Disease, 4, 232-242(1993))。

【0007】一方、茶葉等に含まれるカテキン類には、抗酸化作用(Khsan S. G., et al., Cancer Res, 52, 4050(1992))、抗変異原性(Okuda T., et al., Chem. Pharm. Bull, 32, 3755(1984))、抗プロモーション活性(Yoshizawa S., Phytherapy Res., 1, 44(1987))などと共に血管平滑筋細胞の増殖を抑える作用があることが報告されている(Liang-Huei Lu, Shoei-Sheng Lee and Huei-Chen Huang, British Journal of Pharmacology, 124, 1227-1237(1998))。しかし、この血管平滑筋細胞の増殖抑制は培養系での結果に留まり、臨床においてカテキン類を用いて再狭窄を抑止する手段は、いまだ得られていない。

【0008】

【発明が解決しようとする課題】そこで、本発明の目的は、効率的かつ確実に血管平滑筋細胞の増殖を抑止することによって、PTCA後の再狭窄を防止することができる血管内治療用材料、およびそれを用いた血管内治療用器具を提供することにある。

【0009】

【課題を解決するための手段】このような目的は、下記(1)～(5)の本発明により達成される。

【0010】(1)カテキン類を含有する生分解性材料から構成されていることを特徴とする血管内治療用材料。

【0011】(2) 前記カテキン類が、エピガロカテキンガレートであることを特徴とする(1)に記載の血管内治療用材料。

【0012】(3) 前記生分解性材料が、ポリ乳酸であることを特徴とする(1)ないし(2)に記載の血管内治療用材料。

【0013】(4) (1)～(3)のいずれかに記載の血管内治療用材料と、前記血管内治療用材料を保持する保持体とを備えていることを特徴とする血管内治療用器具。

【0014】(5) 前記保持体が、ステントであることを特徴とする(4)に記載の血管内治療用器具。

【0015】

【発明の実施の形態】初めに、本発明の血管内治療用材料について説明する。

【0016】本発明の血管内治療用材料は、カテキン類を含有する生分解性材料から構成されている。

【0017】本発明のカテキン類は、例えば緑茶から抽出された、カテキン、エピカテキン、エピカテキンガレート、エピガロカテキン、エピガロカテキンガレート等が挙げられ、中でも最も血管平滑筋細胞の増殖を抑える作用があるエピガロカテキンガレートが特に好ましい。

【0018】本発明の生分解性材料は、生体内で分解され、なおかつ分解されたものが毒性を示さない材料であれば特に限定されないが、例えば、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリ乳酸-ポリグリコール酸共重合体、ポリリンゴ酸、ポリ $\alpha$ -アミノ酸、コラーゲン、ラミニン、ヘパラン硫酸、フィブロネクチン、ビトロネクチン、コンドロイチン硫酸、ヒアルロン酸などが挙げられ、中でも長期間にわたってカテキン類を放出することが可能であるポリ乳酸が特に好ましい。

【0019】本発明の血管内治療用材料においては、上記生分解性材料が上記カテキン類を含有している。含有の様態は、特に限定されず、カテキン類が生分解性材料中に均一または不均一に存在していてもよく、また生分解性材料中に局所的に存在していても良いが、カテキン類の血管平滑筋細胞の増殖を抑える作用を大きくするためには、生分解性材料の血管傷害部位に接触する部分にカテキン類が均一に分散していることが好ましい。

【0020】本発明の血管内治療用材料の製造方法は、特に限定されない。例えば、生分解性材料としてコラーゲンを用いる場合は、コラーゲンの酸性水溶液中にカテキン類を均一に分散させた後、中和することによって、本発明の血管内治療用材料を得ることができる。

【0021】また、例えば、生分解性材料としてポリ乳酸を用いる場合は、ポリ乳酸のクロロホルム溶液中にカテキン類を均一に溶解した後、これを高速で攪拌した水中に滴下することによって、カテキン類が均一に分散した状態で含有されているポリ乳酸の微粒子を製造することができ、その後水洗いすることによって本発明の血管

内治療用材料を得ることができる。

【0022】本発明の血管内治療用材料の使用方法は、血管傷害部位に直接適用する方法であれば、特に限定されない。例えば、表面に本発明の血管内治療用材料を設けたカテーテルやバルーンを用いてPTCA後の血管傷害部位に直接塗布する方法、本発明の血管内治療用材料を設けた保持体をPTCA後の血管傷害部位に留置する方法等が挙げられる。

【0023】本発明の血管内治療用材料を設けたカテーテルやバルーンを用いて直接塗布する方法は、ステント等の保持体を留置するのが困難である複雑な病変部を治療するのに好適である。本発明の血管内治療用材料を設けた保持体を留置する方法は、血管全体が収縮して血管内腔が狭小化する血管リモデリングに対して好適に使用される。

【0024】本発明の血管内治療用材料は、カテキン類が、生分解性材料に含有されているので、PTCA後の血管傷害部位に直接適用することができる。そして、生分解性材料が分解されることによって、カテキン類が血管傷害部位に直接放出されるので、効率的かつ確実に血管平滑筋細胞の増殖を抑止し、再狭窄を防止することが可能である。また、カテキン類を生分解性材料の内部にまで分散させることにより、カテキン類の徐放性を持たせることができ、これによって少しずつ持続的にカテキン類を放出させることができる。

【0025】次に、本発明の血管内治療用器具について説明する。

【0026】本発明の血管内治療用器具は、上述した本発明の血管内治療用材料と、前記血管内治療用材料を保持する保持体とを備える。

【0027】本発明の保持体は、血管内治療用材料を保持することができ、血管内に安全に留置することができる。その材料、形状、大きさ等を特に限定されない。

【0028】保持体の材料は、例えば、各種無機化合物、各種有機化合物、およびこれらの複合材料等が挙げられる。保持体の材料は、生分解性であってもよく、生分解性でなくても良い。

【0029】無機化合物としては、例えば、ステンレス鋼、Ni-Ti合金、タンタル等の各種金属材料やセラミックス等が挙げられる。有機化合物としては、例えば、ポリテトラフルオロエチレン、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリエチレンテレフタレート等の非生分解性材料が挙げられる。また、生分解性の材料としては、例えば、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリリンゴ酸、ポリ $\alpha$ -アミノ酸等が挙げられる。

【0030】保持体の形状は、安全に血管内壁に安定して留置するに足る強度を有するものであれば特に限定されない。例えば、無機化合物のワイヤーや有機化合物の繊維で構成される網状体で構成される円筒状等の任意の形状や、細孔を有した無機化合物や有機化合物で構成さ

れる円筒形状が好適に挙げられる。

【0031】また、本発明の血管内治療用器具は、ステント、カテーテル、バルーン、血管補綴材、人工血管等を保持体とすることができ、中でも、保持体がステントであるのが好ましい態様の一つである。

【0032】ステントは、例えばコイル状、網筒状の形状とすることができる。また、バルーン拡張タイプ、自己拡張タイプのいずれであってもよく、剛性ステント、屈曲性ステントのいずれであってもよい。また、ステントの大きさは適用箇所に応じて適宜選択すれば良い。通常、内径は1.0～3.0mm、長さは5～50mmが好ましい。

【0033】血管内治療用材料の保持の態様は、特に限定されないが、血管傷害部位へ運搬する際の安定性、血管傷害部位での留置した状態での安定性等の点で、血管内治療用材料と保持体とが一体化しているのが好ましい。

【0034】血管内治療用材料と保持体とを一体化する方法は、特に限定されない。例えば、血管内治療用材料を構成する生分解性材料にポリ乳酸を用いる場合には、ポリ乳酸のクロロホルム溶液にエピガロカテキンガレート等のカテキン類を添加した後、ステント等の保持体をこの溶液に浸漬させ、引き上げて乾燥させることにより一体化する方法が挙げられる。

【0035】なお、保持体の材料が、生分解性である場合は、保持体自体が上記カテキン類を含有していてもよい。

【0036】これらの方法により得られた本発明の血管内治療用器具は、PTCA後の血管傷害部位に直接留置して用いることができる。この時の留置の方法は、特に限定されず、バルーンカテーテルを用いる方法等が挙げられる。そして、留置後、血管傷害部位で生分解性材料が分解されることによって、カテキン類が血管傷害部位に直接放出されるため、効率的かつ確実に血管平滑筋細胞の増殖を抑止し、再狭窄を防止することが可能である。

【0037】さらに、本発明の血管内治療用器具は、血管内治療用材料を保持する保持体を備えているので、血管内治療用材料を長期間、安定的に血管傷害部位に適用することができ、カテキン類を確実に血管傷害部位に放出することができる。

【0038】

【実施例】以下、本発明を実施例によりさらに具体的に説明する。なお、本発明は下記の実施例に限定されるものではない。

【0039】1. 血管内治療用器具の製造

(実施例1) 2mlのクロロホルムにポリ乳酸0.2gを溶解し、この溶液に、さらにエピガロカテキンガレートを500mg加えて溶解した。そして、この溶液に直径50μmのステンレスワイヤーを編むことによって作

製した内径2mm、長さ1cmの円筒径のメッシュステントを浸漬させた。5分後、メッシュステントを取り出し、クリーンベンチ内で乾燥させ、エピガロカテキンガレートを含有するポリ乳酸とメッシュステントとを一体化させ、本発明の血管内治療用材料とそれを保持する保持体とを備える本発明の血管内治療用器具を得た(図1および図2)。

【0040】(比較例1) 2mlのクロロホルムにポリ乳酸0.2gを溶解し、この溶液に、直径50μmのステンレスワイヤーを編むことによって作製した内径2mm、長さ1cmの円筒径のメッシュステントを浸漬させた。5分後、メッシュステントを取り出し、クリーンベンチ内で乾燥させ、ポリ乳酸とメッシュステントとを一体化させた。

【0041】2. ラット頸動脈バルーン擦過による血管傷害モデルを用いた血管内治療効果についての試験  
Wistarラット雄3匹(350～500g)の皮下に、エーテル麻酔下で、ペントバルビタールナトリウムを0.5mg/g投与した。そして、外科的に右総頸動脈を露出させ、右外頸動脈より血栓除去バルーンカテーテル(Fogarty 2Fr.カテーテル、Baxter healthcare社(USA)製)を挿入した。そして、バルーンを約1.5気圧で膨張させて右総頸動脈を約2cm擦過することを2回繰り返すことによって内膜を剥離させて血管傷害モデルを作製した。その後直ちに、実施例1で作製した血管内治療用器具を血管内に挿入し、擦過した約2cmの部分のうち末梢側1cmの部位に、バルーンカテーテルを用いて、上記血管内治療用器具を血管内壁に留置した。術後14日後にエーテル麻酔下で、ペントバルビタールナトリウムを0.5mg/g、皮下に投与して開腹し、腹部大動脈血管より脱血した後、右心房に留置針を挿入して生理食塩水による血管内還流洗浄および10%ホルマリン溶液による還流固定をして右総頸動脈を取り出した。そして、バルーン擦過後何もなかった中枢側1cmと、本発明の血管内治療用器具を留置した末梢側1cmとを別々にパラフィン包埋した後、切片を作製し、ヘマトキシリン・エオジン染色を施した。さらに、これを光学顕微鏡による観察に供し、内膜厚を測定した。

【0042】また、本発明の血管内治療用器具の代わりに、比較例1で得られたポリ乳酸と一体化させたメッシュステントを用いて、同様の試験を行った。

【0043】3. 結果

光学顕微鏡観察の結果を図3に示す。正常血管の内膜厚は、 $2 \pm 0.5 \mu\text{m}$  ( $n=3$ )であった。バルーン傷害後に実施例1の血管内治療用器具を留置した場合、バルーン傷害後に何も処理しなかった中枢側1cmの頸動脈の内膜厚が $130 \pm 20 \mu\text{m}$  ( $n=3$ )に肥厚していたのに対し、末梢側の内膜厚は $40 \pm 2 \mu\text{m}$  ( $n=3$ )であり、有意( $p<0.05$ )に血管内膜の肥厚を抑止し

たことが分かった。

【0044】これに対して、比較例1で得られたポリ乳酸と一体化させたメッシュステントを用いた場合は、バルーン傷害後に何も処理しなかった中枢側1cmの頸動脈の内膜厚が $143 \pm 14 \mu\text{m}$  ( $n=3$ )、また末梢側の内膜厚は $154 \pm 22 \mu\text{m}$  ( $n=3$ )と血管内膜の肥厚を全く抑止していないことが確認された。

【0045】

【発明の効果】以上述べたように、本発明の血管内治療用材料は、カテキン類を含有する生分解性材料から構成されていることを特徴とするため、PTCA後の血管傷害部位に直接適用することが可能であり、効率的かつ確実に血管平滑筋細胞の増殖を抑止し、再狭窄を防止することができる。

【0046】また、前記カテキン類が、エピガロカテキンガレートであることを特徴とする場合は、血管平滑筋細胞の増殖を抑止する作用効果が、より顕著に現れる。

【0047】また、前記生分解性材料が、ポリ乳酸であることを特徴とする場合は、生体に対して優れた安全性を示すと共に、長期間にわたってカテキン類を放出することが可能である。

【0048】また、本発明が前記血管内治療用材料と、前記血管内治療用材料を保持する保持体とを備えていることを特徴とする血管内治療用器具である場合は、血管内治療用材料を長期間、安定的に血管傷害部位に留置することが可能であるため、カテキン類を確実に血管傷害部位に放出することができる。

【0049】さらに、前記保持体が、ステントであることを特徴とする場合は、血管内治療用材料を血管傷害部位に確実に固定することができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】本発明の血管内治療用器具の一態様を示す側面図である。

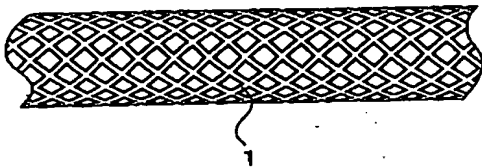
【図2】本発明の血管内治療用器具の一態様を示す断面図である。

【図3】本発明の血管内治療用器具の効果を示すグラフである。

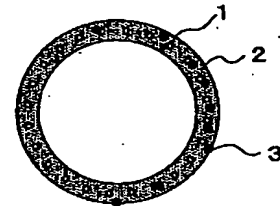
【符号の説明】

- |   |                     |
|---|---------------------|
| 1 | 保持体（メッシュステント）       |
| 2 | 生分解性材料（ポリ乳酸）        |
| 3 | カテキン類（エピガロカテキンガレート） |

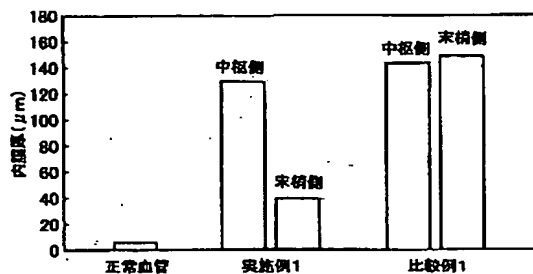
【図1】



【図2】



【図3】



フロントページの続き

(51)Int. Cl.<sup>7</sup>

A61P 43/00

識別記号

105

F I

A61P 43/00

テマコード (参考)

105

(6) 開2002-85549 (P2002-81?A)

Fターム(参考) 4C060 DD38 MM25  
4C081 AB13 BA16 CA171 CE02  
4C086 AA02 BA08 MA01 MA65 NA12  
NA14 ZA36 ZB21